

# 23I-am02S

XX 性分化疾患モデルマウスを用いた抗アンドロゲン剤の生殖機能異常の回復効果の解析

○伊藤 圭祐<sup>1</sup>, 目加田 京子<sup>1</sup>, 西岡 康<sup>1</sup>, 永瀬 久光<sup>1,2</sup>, 中西 剛<sup>1</sup> (<sup>1</sup>岐阜薬大, <sup>2</sup>岐阜医療科学大)

【目的】46, XX 性分化疾患 (DSD) は、染色体の核型が 46, XX でありながら女性外陰部の異常 (男性化) を認める疾患群である。胎生期の過剰なアンドロゲン作用が原因であると考えられていたが、その科学的根拠が脆弱であり、それ故に薬物による治療法の確立も十分ではない。我々はその原因を究明するため、Cre 依存的にテストステロン合成酵素の  $17\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-3 ( $17\beta$  3E) を高発現する遺伝子改変 (Tg) マウス ( $17\beta$  3ETg マウス) を作製し、XX-DSD 病態モデルの確立を行ってきた。本研究では、このモデルを用いて、抗アンドロゲン剤であるフルタミドが内外性器形成異常や生殖機能異常をどこまで回復できるのかを検証した。

【方法】Cre を発現する雄性 Tg マウスと交配した妊娠  $17\beta$  3ETg マウスに、妊娠 9.5 日から 18.5 日までフルタミド (Flu : 100 mg/kg/day) を皮下投与した。得られたマウス (Cre<sup>-</sup>/ $17\beta$  3E<sup>+</sup>マウスを STG, Cre<sup>+</sup>/ $17\beta$  3E<sup>+</sup>マウスを DTG と表記) について、生殖器の形成及び機能に注目し解析を行った。また十分な生殖能力を有することを確認した野生型雄性マウスとの交配を行い、妊孕性の評価を行った。

【結果】溶媒投与母体由来の XX-DTG 仔獣では雄性様の外性器形成及び膣の閉塞などの典型的な XX-DSD 症状を示した。一方で Flu 投与母体由来の XX-DTG 仔獣では、雌様の生殖器形成を示し、XX-DSD 症状の回復が認められた。生殖器の機能も、Flu 投与母体由来の XX-DTG 仔獣では、溶媒投与母体由来の XX-DTG 仔獣では見られなかった性周期の回復が確認された。さらに交配実験でも、Flu 投与母体由来の XX-DTG 仔獣では妊娠及び出産が確認され、ある程度の妊孕性の回復も確認された。

【考察】妊娠期における抗アンドロゲン剤の投与は、XX-DSD の内外性器形成異常や生殖機能異常といった症状を根本的に回復しうる可能性が示された。